



ゲノム DNA の修復を制御する分子の機能解明

研究成果のポイント

- ・放射線による DNA 損傷の修復に関与するタンパク質を発見。
- ・TRIM29 タンパク質が DNA 修復の活性化に関与することを解明。
- ・がんにおける遺伝子変異メカニズムの解明に期待。

研究成果の概要

生命活動を正常に行うためには、からだの設計図である遺伝子 (DNA¹⁾) を安定に維持することが非常に重要です。しかし、地球上の生物は、宇宙線²⁾ のほかに食品などからも、日常的に微量の放射線を受けています。これにより、細胞の中にある DNA に障害 (損傷) が生じることがあります。

DNA に障害 (損傷) が生じると、その場所に DNA を直す分子が集まってきて、元どおりに修復することが知られています。今回、DNA が損傷した部位に DNA を修復するタンパク質を集める働きをする新しい分子として、TRIM29 タンパク質を発見しました。これまでに、TRIM29 タンパク質は、毛細血管拡張性運動失調症³⁾ という、がんを高い確率で発生させる病気との関連が報告されていることから、今回の発見は、がん発生の仕組みの解明につながることを期待されます。

この研究は北海道大学大学院医学研究科生化学講座 (畠山鎮次教授) において行われたものであり、Nature Communications 誌に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名: TRIM29 regulates the assembly of DNA repair proteins into damaged chromatin

(TRIM29 は損傷を受けたクロマチン上への DNA 修復関連分子の集積を制御する)

著者: 榎田安志¹, 高橋秀尚¹, 佐藤滋生², 佐藤チエリ², アニタ・サラフ², マイケル・ワッシュバ
ーン², ローレンス・フローレンス², ロナルド・コナウェイ², ジョアン・コナウェイ², 畠山鎮次¹

(¹北海道大学大学院医学研究科, ²ストワーズ医学研究所)

公表雑誌: Nature Communications

公表日: 日本時間 (現地時間) 2015 年 6 月 22 日 (月) 午後 6 時 (英国時間 6 月 22 日午前 10 時)

研究成果の概要

(背景)

真核生物において、ゲノム⁴⁾ DNA はクロマチン構造⁵⁾ をとり細胞核内に折りたたまれています。ゲノム DNA の安定性の維持は、生命活動を正常に行うために非常に重要であることが知られています。しかしながら、DNA は外的及び内的要因によって日常的に損傷しています。DNA 損傷の中でも、DNA 二本鎖切断は、生物にとって危険度の高い DNA 損傷であり、電離放射線⁶⁾ や毒物などによって引き起こされます。そして、DNA 二本鎖切断の修復能力の欠損や低下は、がんや免疫疾患などのさまざまな疾患を引き起こすことが報告されています。生物はゲノムの安定性を維持するために、DNA 損傷を迅速に感知し、損傷した部位に DNA 修復タンパク質を集積させる「DNA 修復機構」を有しています。TRIM タンパク質は、タンパク質分解を制御する「ユビキチン化」という反応に関わる酵素タンパク質として報告されており、ヒトにおいて 70 種類以上の関連遺伝子が同定されています。そのひとつである TRIM29 は、常染色体劣性疾患である毛細血管拡張性運動失調症の機能欠損を補う遺伝子として既に同定されていましたが、その働きに関する詳細は不明でした。本研究では、TRIM29 が、どのようなタンパク質と協力して、損傷を受けた DNA を修復するかについての解析を行いました。

(研究手法)

TRIM29 タンパク質に結合しているタンパク質を細胞から生化学的に抽出し、質量分析⁷⁾ によって網羅的に解析しました。同定された結合タンパク質として、DNA の制御に関係する分子が多く同定されたので、実際にどのように結合しているのかを検討しました。さらに、TRIM29 の発現を人工的に減少させると、その細胞での DNA 修復にどのような影響がもたらされるかを調べました。

(研究成果)

検討した細胞において、多くの TRIM29 は核の中でクロマチン上に存在することが判明しました。その後、生化学的に TRIM29 と結合しているタンパク質を網羅的に同定したところ、その多くが DNA に結合もしくは関連する機能を持つタンパク質であることがわかりました。そのなかでも、DNA の修復に関与するタンパク質との関係を解析したところ、TRIM29 は DNA 修復関連タンパク質を DNA 損傷部位に集める働きがあることが明らかとなりました。このことを確かめるため、TRIM29 タンパク質の量を少なくした細胞を人工的に作ったところ、放射線による DNA 障害に対して死に易くなってしまったことが判明しました。これらのことから、放射線などによって起きる DNA 損傷を修復するために TRIM29 が重要であることがわかりました。

(今後への期待)

本研究によって、TRIM29 は、損傷を受けた DNA を元どおりに直すことに関与することがわかりました。DNA があまりにも多く損傷を受けた場合は、修復の際の間違いが原因で発生する「がん」などが現れないように、細胞はそのまま死んでしまいます。しかし、死なないレベルの DNA 損傷を受けた場合、DNA は修復されますが、DNA の修復過程が完全でない限り、少しの間違い（遺伝子変異）が起きてしまうことがあります。そのようなとき、TRIM29 をはじめ、DNA 修復に関連する酵素などが適切に働くことが重要となります。がんが発生しやすい病気である毛細血管拡張性運動失調症において、DNA 修復に関連する ATM⁸⁾ という遺伝子が異常になっていることが判明しており、TRIM29 はその異常を補う作用があると報告されています。つまり、TRIM29 は、ATM 遺伝子異常によってが

んなどが起きるのを防ぐ働きをしていると推測されます。さらに、TRIM29 は、さまざまながんや白血病などの腫瘍性疾患に関与することが予想され、本研究は将来、臨床医学における診断や治療に貢献することも期待できます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 教授 畠山 鎮次（はたけやま しげつぐ）

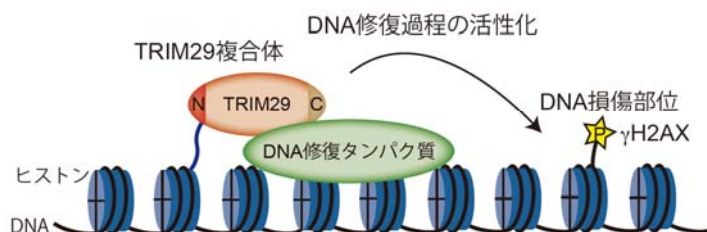
TEL：011-706-5047 FAX：011-706-5169 E-mail：hatas@med.hokudai.ac.jp

ホームページ：http://www.hucc.hokudai.ac.jp/~d20505/index.html

【用語説明】

- 1) DNA：デオキシリボ核酸。多くの生物においてその遺伝情報を子孫に伝えたり、タンパク質の発現情報を担う機能をもつ、糖、塩基及びリン酸からなる高分子化合物。
- 2) 宇宙線：宇宙空間、つまり地球外からもたらされる高エネルギーの放射線。
- 3) 毛細血管拡張性運動失調症：ヒト常染色体劣性疾患のひとつで、神経変性、免疫不全、早老や高発がんなどの多彩な表現型を示す疾患。
- 4) ゲノム：ある生物のもつ全ての核酸上の遺伝情報。
- 5) クロマチン構造：核内で、DNA とヒストンなどの結合タンパク質から構成される複合体（ヌクレオソーム）の相互作用関係を表す総称。
- 6) 電離放射線：電磁波（粒子線）のうちで、直接的または間接的に空気を電離する能力をもつもの。
- 7) 質量分析：微量存在する分子でもその重さを測定することができる分析法で、その重さの値を指標にどのような分子が存在していたのかがわかる。
- 8) ATM (ataxia telangiectasia mutated)：毛細血管拡張性運動失調症 (ataxia-telangiectasia; AT) の原因遺伝子として、1995 年に染色体の 11q22.3 領域から単離され、毛細血管拡張性運動失調症患者ではその遺伝子に変異が起きていることが知られている。

【補足図】



TRIM29によるDNA修復過程の活性化の模式図

損傷を受けたDNA周辺において、TRIM29は修飾されたヒストンタンパク質の一部に直接結合し、クロマチン上でDNA修復タンパク質と複合体を形成する。TRIM29のクロマチン及びDNA修復タンパク質への結合は、DNA修復過程を適切に活性化するために必要である。